UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1938-1939

N° 47

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU POUVOIR BACTÉRICIDE DU SANG CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le lundi 19 décembre 1938

PAR

Pierre BONNET

Elève du Service de Santé de la Marine

né à Lisieux (Calvados), le 27 décembre 1912

Examinateurs de la Thèse

MM. JEANNENEY, professeur..... *Président.*

CREYX, professeur.....

PÉRY, professeur..... } *Juges.*

DE GRAILLY, agrégé.....

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1938

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536524_0063

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1938-1939

N° 47

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU POUVOIR BACTÉRICIDE DU SANG CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le lundi 19 décembre 1938

PAR

Pierre BONNET

Elève du Service de Santé de la Marine,
né à Lisieux (Calvados), le 27 décembre 1912

Examinateurs de la Thèse

MM. JEANNENEY, professeur..... *Président.*
CREYX, professeur.....
PÉRY, professeur..... *Juges.*
DE GRAILLY, agrégé.....

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC.
Assesseur ..... M. LABAT.
Doyen honoraire ..... M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, RIVIERE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZES, BEGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC. DUPERIE.
Clinique chirurgicale et gynécologique.....	GUYOT.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CARLES.
Clinique d'accouchements.	ANDERODIAS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique ...	DAMADE.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.
Hygiène.....	LEURET.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale ..	RECHOU.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie.....	VITTE.
Zoologie et parasitologie..	MANDOUL.
Médecine expérimentale ..	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique.	TEULIERES.
Physiologie	FABRE.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ...	ROCHER.
Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .	PETGES.
Clin. des mal. des voies urinaires	DUVERGEY.
Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CREYX.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	N.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	N.
Médecine générale.....	PIECHAUD. DELMAS-MARSALET. DE GRAILLY. FONTAN. BROUSTET. DERVILLEE. N.

	MM.
Chirurgie générale.....	CHARRIER. LOUBAT. MASSE. DARGET. N.
Obstétrique.....	RIVIERE.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
Oto-Rhino-Laryngologie..	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
Physique médicale.....	N.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie..	N.

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Anatomie	J.BEAUVIEUX
Physiologie	PETITEAU.
Médecine opératoire	JEANNENEY.
Accouchements	RIVIERE.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.
Ophtalmologie	CABANNES (en congé).
Puériculture.....	FAUGERE.
Pharmacie galénique	MESNARD.

	MM.
Zoologie et parasitologie..	R. SIGALAS.
Physique médicale et pharmaceutique	AURIAC.
Médecine légale	DERVILLEE.
Urologie	DARGET.
Botanique	GIRARD.
Bactériologie.....	MOUREAU.
Législat. pharmaceutique.	POPLAWSKI.
Chimie minérale	CASTAGNOU.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE — A MA MERE

A MA SŒUR

A MON FRERE — A MA BELLE-SŒUR

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES
DES SERVICES DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A Monsieur le Docteur LAPIERRE

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Professeur CREYX

PROFESSEUR D'HYDROLOGIE THÉRAPEUTIQUE ET CLIMATOLOGIE
MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Nous lui sommes reconnaissant de l'enseignement précieux dont nous avons eu le privilège de bénéficier en qualité d'externe dans son service.

A MES JUGES

A Monsieur le Médecin général CAZAMIAN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DU MÉRITE MARITIME
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A Monsieur le Médecin en chef VARACHE

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
MÉDAILLE MILITAIRE
CROIX DE GUERRE

A Monsieur le Docteur CASTANET

Vous aurez été pour moi le plus précïeux et le plus enthousiaste des guides à toutes les étapes de ce travail, qui ne put être mené à bien que grâce à vos conseils et à votre parfaite connaissance de l'immunologie.

A Monsieur le Docteur R. CATOR

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES
PHARMACIEN
ANCIEN CHEF DE LABORATOIRE A L'HÔPITAL SAINT-LOUIS
ANCIEN ÉLÈVE DE L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS

Dont les conseils techniques, la rigueur expérimentale et la conscience de ses méthodes de travail et de contrôle nous furent si utiles.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JEANNENEY

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX
CHIRURGIEN ADJOINT DU CENTRE RÉGIONAL CONTRE LE CANCER
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Dont les travaux ont inspiré cette thèse et qui a bien voulu nous accepter dans son laboratoire afin de nous faire collaborer à ses recherches si instructives sur l'immunologie.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression très respectueuse de toute notre reconnaissance et admiration.

AVANT-PROPOS

Le nom de Wright doit occuper ici la première place. Toute l'étude du pouvoir hémo-bactéricide découle de ses recherches. On dénomme pouvoir hémo-bactéricide l'ensemble des réactions du sang lui permettant de détruire les germes agresseurs.

Il existe, d'après les conclusions de Wright, deux mécanismes de défense dans le sang.

Le premier serait lié à la phagocytose et prendrait le nom de réaction phylactique.

Le second serait constitué par les sécrétions leucocytaires instantanées provoquées par une forte attaque microbienne et prendrait le nom de réaction épiphylactique.

L'ensemble de ces deux réactions déterminerait le pouvoir hémo-bactéricide (P. H. B.).

DE L'IMPORTANCE DE LA MESURE DU P. H. B. DANS L'ÉTUDE DE L'IMMUNOLOGIE

Après Pasteur et Chauveau, Metchnikoff émet l'hypothèse que la lutte contre l'infection est due à la phagocytose; au contraire, Buchner et Fodor trouvent que le sang a la possibilité de détruire les microbes sans la présence des leucocytes, notion d'où dérive la théorie humorale de l'immunité reprise ensuite par Erlich, Morgenroth et Pfeiffer.

En 1901, Wright étudiant le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde suivant la technique de Widal établit une méthode de mesure du P. H. B. basée sur la mise en présence de dilutions microbiennes variées et de sang. Grâce à cette mesure, Wright put établir dès cette époque qu'à la suite de vaccination microbienne on observait d'abord un fléchissement des défenses de l'organisme (phase négative) suivi d'une augmentation de celles-ci (phase positive. Or la phase négative est d'autant plus forte que la dose du vaccin a été plus grande. Par ailleurs, certains sujets ne présentent qu'une phase négative, d'autres au contraire présentent constamment une phase positive.

Bulloch et Pfeiffer, étudiant le pouvoir bactéricide du sérum en ce qui concerne son action bactériolytique, estiment que celle-ci serait produite grâce à deux substances complètement différentes l'une de l'autre. La première serait caractéristique de l'individualité du sérum envisagé; la seconde ne pourrait apparaître que grâce à l'injection d'un vaccin.

La combinaison de ces deux substances déterminerait l'action bactériolytique du sérum. Mais Wright et Leishman font remarquer que le pouvoir bactéricide du sang total existe sans aucune vaccination. Ce pouvoir varie très peu chez le même individu

normal. A titre d'exemple, Wright cite le pouvoir bactéricide de son propre sang qui possédait la propriété de détruire 10 millions de vibrions cholériques par centimètre cube sans le concours d'aucune injection préalable de vaccin.

En 1903, Wright et Douglass découvrent dans le sérum une substance thermolabile qui a la propriété d'exciter la phagocytose et qu'ils dénomment opsonine (ωρονεω : je favorise), différente pour chaque race microbienne.

Dès cette époque, Wright précise que le leucocyte réagit indifféremment à des excitations spécifiques ou non.

On peut conclure de l'exposé de ces faits que la théorie humorale de l'immunité de Buchner et Fodor, grâce à la découverte de l'opsonine de Wright, complète la théorie purement cellulaire de défense contre l'infection de Metchnickoff. Il y a donc association des deux mécanismes pour lutter contre l'infection en général. Wright a conçu le pouvoir bactéricide du sang total sous l'angle des deux théories humorales et cellulaires, et non comme l'expression d'une réaction de défense tissulaire.

L'étude des vaccinations associées de Ramon précise toute l'importance de ces deux mécanismes.

En 1924, Ramon, en ajoutant des substances non spécifiques telles que le tapioca aux antigènes, renforce leur action immunisante dans des proportions considérables.

En 1935, avec Lemétayer, Ramon montre qu'une seule dose de 2 cc. d'anatoxine tétanique, enrobée dans la lanoline et injectée à des moutons et à des chevaux, suffit à leur conférer une immunité spécifique relativement forte. La préparation du sérum antitétanique est ainsi rendue plus commode, plus économique, et pour la vaccination antitétanique des animaux domestiques, l'immunité conférée est plus solide et plus durable.

Ramon et Lemétayer insistent avec raison sur l'intérêt pratique et théorique de cette innovation qui permet de réaliser d'emblée chez les grands animaux l'immunité antitoxique au moyen d'une seule dose de toxine très active non altérée au préalable dans sa toxicité, mais simplement enrobée dans un peu de matière grasse. Cette substance non spécifique permet à l'orga-

nisme d'annihiler la nocivité de la dose toxique, respecte son pouvoir antitoxique et permet à l'organisme de produire une quantité bien plus considérable d'antitoxine.

Le 6 mai 1935, Ramon et Lemétayer donnent des renseignements sur l'immunité obtenue chez les petits animaux de laboratoire (cobayes et lapins) en ajoutant aux anatoxines diphtériques ou tétaniques d'autres substances telles que le tapioca, la cholestérine, la lanoline. On peut réaliser chez le lapin l'immunité antitétanique au moyen d'une seule dose de toxine tétanique non modifiée simplement enrobée de lanoline.

L'immunité peut donc être acquise rapidement d'une façon stable, durable et avec une intensité inconnue jusqu'à ce jour.

L'apparition de l'immunité dans un organisme comporte expérimentalement deux phases.

La première comprend tous les faits décrits par Wright (période biophylactique de Tzanck) et la seconde ceux décrits par Ramon (période spécifique de Ramon). La spécificité est due aux anatoxines et l'enrobage de ces anatoxines par des substances non spécifiques correspond aux phénomènes prévus par Wright.

Au niveau du point d'injection des anatoxines enrobées de lanoline, un abcès apparaît. La production des unités antitoxiques tétaniques et diphtériques sera d'autant plus élevée que la réaction inflammatoire sera plus importante.

Le leucocyte vient donc jouer un rôle particulièrement efficace dans la production de l'immunité spécifique en général.

Ramon démontre également, grâce à sa méthode des vaccinations associées, que l'injection de plusieurs antigènes ne nuit en rien à l'élaboration par l'organisme d'anticorps spécifiques. Au contraire, ceux-ci sont augmentés tant au point de vue de leur quantité que de leur qualité.

La mesure du pouvoir hémo-bactéricide, qui étudie à la fois l'action du leucocyte et celle du sérum, précise bien toute l'importance de ces deux facteurs dans la lutte de l'organisme contre l'infection en général et nous a permis de retrouver toutes les conclusions de Ramon concernant l'immunité collatérale spécifique.

En effet, M. le Professeur Jeanneney a trouvé avec MM. Castanet et Cator qu'une vaccinatioon faite avec des vaccins associés (anatoxine tétanique + diphtérique + staphylococcique + T. A. B.) de Ramon augmentait considérablement le P. H. B. d'un donneur en vue d'une cataphylacto-transfusion. Cette réponse du tissu sanguin dans ce cas était bien supérieure à celle produite par un vaccin monomicrobien.

La mesure du P. H. B. représente donc un test indiquant les réactions de défense de l'organisme aussi bien au repos que sous l'influence d'une vaccination spécifique ou non spécifique.

Il était donc intéressant d'en poursuivre l'étude chez divers sujets et en particulier dans cet état si spécial que représentent la gravidité, la parturition et les suites de couches.

HISTORIQUE PARTICULIER DU P. H. B.

Wright, en décembre 1900 et en mars 1901, décrit sa technique sur la possibilité de pouvoir déterminer une estimation quantitative du P. H. B. : cette technique consiste à mettre en présence dans des tubes capillaires des volumes égaux de sang et de dilutions microbiennes en suspension dans un milieu de culture.

Pendant trois jours, ces tubes capillaires sont mis à l'étuve. Au bout de ce laps de temps, on examine au microscope le nombre de colonies qui ont poussé, puis le contenu de chacun de ces tubes capillaires est étalé sur une boîte de Petri. Suivant les cas, l'on constate pour les dilutions successives un développement ou une absence totale de colonies avec toutes les transitions entre ces deux extrêmes.

Wright, à la suite des travaux d'Oppie, étudie les *rapports du pouvoir antitryptique du sang avec le P. H. B.*

Oppie avait démontré en 1906 que les leucocytes libèrent en se détruisant des substances annihilant le pouvoir antitryptique normal du sang; en effet le sang possède le pouvoir de neutraliser la trypsine : ainsi il suffit, pour empêcher la peau d'un opéré atteint de fistule pancréatique d'être digérée par le suc pancréatique, de la recouvrir de compresses imbibées de sang de cheval : grâce au pouvoir antitryptique, la trypsine du suc pancréatique est détruite et les escharres n'apparaissent pas.

De nombreux auteurs (Bayliss) avaient mesuré ce pouvoir antitryptique. Un auteur anglais (Golla) a démontré également que la diminution ou l'augmentation du pouvoir antitryptique était parallèle aux phases positives et négatives du P. H. B.

L'*étude du pouvoir antitryptique* du sang représente donc un élément de plus pour la mesure des défenses de l'organisme contre l'infection et Wright en 1917, d'une séries d'expériences sur le développement d'un bacille de la gangrène gazeuse (bacille de Welch) dans les milieux artificiels de culture, dans le sang circulant et dans le sang *in vitro,* tire les conclusions suivantes : le bacille de Welch ne peut se développer dans le sang que grâce à la présence : *a*) d'un facteur mécanique; *b*) d'une diminution du pouvoir antitryptique; *c*) d'une diminution de la réserve alcaline du sang.

Le facteur mécanique est représenté par la possibilité qu'ont les microbes de s'agglutiner les uns aux autres et de déterminer ainsi un foyer éminemment favorable à la pullulation microbienne.

D'autre part, chez les animaux qui ont la possibilité de survivre à l'injection de bacilles de Welch, on constate une légère diminution suivie d'une augmentation de la réserve alcaline, ainsi qu'une montée en flèche du pouvoir antitryptique du sérum.

Dans le cas où l'animal ne peut survivre à l'inoculation des bacilles de Welch, on assiste à une diminution brutale de la réserve alcaline et du pouvoir antitryptique.

Ces différentes constatations ont d'ailleurs été retrouvées par Wright sur les blessés de la Grande Guerre qu'il examinait en qualité de chef de laboratoire à la station de Boulogne. Dès que la réserve alcaline et le pouvoir antitryptique diminuaient de façon à rendre acide la réaction du sang, on assistait à une pousse extrêmement rapide des colonies microbiennes dans le tissu sanguin. Pour Wright, *le pouvoir antitryptique représentait pour l'organisme un moyen puissant de défense* contre les infections.

Les différentes techniques concernant l'étude de la R. A. et du pouvoir antitryptique ont été décrites dans le livre de Wright, écrit en collaboration avec Colebrock (*Teats and capillary tubes*).

En 1917, Wright constatait également que les solutions hypertoniques avaient la possibilité de retarder l'émigration leucocytaire et de diminuer le pouvoir antitryptique du sang. Repre-

nant les études concernant la méthode de Carell et Dakin, appliquée aux plaies de guerre, il constatait que cette méthode agissait au mieux sur les plaies infectées, en faisant intervenir deux mécanismes : le premier concernant l'antiseptique faible n'altérant en rien les cellules de l'organisme indispensables à la lutte microbienne, et le second se rapportant aux éléments chimiques, ne diminuant pas d'une façon notable le pouvoir antitryptique du sang.

Wright est d'avis que dans la lutte contre l'infection, on doit chercher, d'une part à agir avec un antiseptique faible, à pouvoir modéré sur les micro-organismes et n'altérant pas les cellules chargées de la lutte contre l'infection, et d'autre part, à exciter au plus haut point les réactions phylactiques de l'organisme.

En 1919, lors de la réunion de la 5e Conférence chirurgicale interalliée pour l'étude des plaies de guerre. Wright précise tous les termes nouveaux de sa terminologie pour désigner les mécanismes de défense contre l'infection. Il dénomme, à la suggestion de Lord Moulton, *Pouvoir Phylactique,* le pouvoir général de défense de l'organisme. Les agents phylactiques seront représentés par les leucocytes et les substances bactéricides du sang liquide. Le transport de ces agents phylactiques vers le foyer d'infection prend le nom de *Cataphylaxie*. Toutes conditions qui empêchent ce transport seront nommées influences anticataphylactiques. Le renforcement des réactions phylactiques devient la *réaction Epiphylactique*. Le foyer infectieux prendra le nom de foyer ecphylactique. Plusieurs facteurs vont réaliser ce foyer : un facteur mécanique, l'agglutination des microbes, deux facteurs chimiques, la diminution du pouvoir antitryptique du sang et la diminution de la réserve alcaline.

Enfin, Wright étudie le pouvoir bactéricide du pus des plaies. Il constate que le sang provenant des plaies en voie de guérison possède un excellent pouvoir bactéricide, tandis que le pus provenant de plaies profondément infectées, présentait une diminution marquée de ce pouvoir. Sur une boîte de Petri on ensemence d'une façon homogène une culture microbienne. Sur une lamelle on dépose une goutte de pus provenant d'une plaie en bonne voie

de guérison, sur une autre lamelle on dépose une goutte de pus provenant d'une plaie profondément infectée. On retourne ces deux lamelles de façon à ce que les deux gouttes de pus soient mises en rapport direct avec la gelose ensemencée. On porte le tout à l'étuve pendant 24 heures et l'on constate que le pus provenant de la plaie à pronostic favorable détruit un grand nombre de colonies staphylococciques, tandis que le pus provenant de la plaie infectée a favorisé le développement des colonies microbiennes.

Wright dénomme la première culture une biopyoculture ou biocytoculture, tandis que la seconde prend le nom de nécropyoculture ou nécrocytoculture.

Dans un autre article, publié en 1919, Wright précise que l'immunisation obtenue par l'emploi de vaccin peut être non spécifique et cependant active. Il signale la possibilité de vacciner les sangs in vitro, et réalise la première immuno-transfusion, méthode qui aurait l'avantage, d'après lui, de pouvoir incorporer des quantités indéfinies de substances protectrices dans le sang du malade infecté.

En 1923, le même auteur donne, dans les Annales de l'Institut Pasteur, une vue d'ensemble sur les différentes méthodes de mesure du Pouvoir Bactéricide du sang.

Ces procédés peuvent être divisés en trois grandes catégories.

La première catégorie concerne les *examens du sang total,* la deuxième s'applique principalement au *sérum,* la troisième aux *leucocytes* et enfin une commune expérience combine ces trois procédés : c'est la *méthode chiastique,* qui consiste à associer par croisement ces différents examens.

La mesure du P. H. B. est réalisée d'après Wright par la méthode des cellules-lames (Slide-Cells) particulièrement délicate et complexe.

Grâce à cette méthode, Wright précise que dans le tissu sanguin il existe deux mécanismes de défense. Le premier s'appelle Réaction Phylactique, le deuxième Réaction Epiphylactique. Ces deux réactions sont déclanchées en même temps par des concentrations diverses de suspensions microbiennes. De faibles con-

centrations ne provoquent aucune réaction de défense du tissu sanguin, des concentrations moyennes réalisent au maximum l'effet protecteur de ces mécanismes, par contre des doses plus fortes inhibent d'une façon totale le pouvoir défensif général du tissu sanguin. Les différentes concentrations produisent d'ailleurs une réaction variable avec chaque sujet.

Grâce à cette découverte expérimentale, Wright explique ainsi le mécanisme de l'infection au cours de maladies à allure lente et de caractère chronique comme l'endocardite : le foyer écphylactique cardiaque mettrait en circulation dans le tissu sanguin au début des quantités extrêmement faibles de corps microbiens qui ne déclancheraient pas le mécanisme de défense du sang, celui-ci ne serait mis en œuvre que lorsque l'invasion du sujet aurait été profondément réalisée. Par contre, au cours de la pneumonie, l'allure cyclique de cette maladie serait due à la possibilité qu'aurait l'individu malade de pouvoir réagir grâce à des doses optima de microbes vivants, exaltant au plus haut point les défenses de l'organisme attaqué.

Ensuite, grâce à de nombreuses expériences, Wright prouve expérimentalement que le sang a le pouvoir de détruire avec une très grande intensité et très rapidement un nombre important de microbes mis en contact avec lui. 75 % des microbes mis en présence de cet élément sont tués instantanément. Cette mise en contact est effectuée à la température extérieure du laboratoire. Les leucocytes ont la possibilité de fournir instantanément des substances opsoniques et bactéricides.

Dans la mesure du P. H. B., la mise en contact des dilutions microbiennes avec le sang sera donc très courte, une demi-heure environ.

Grâce à sa méthode du procédé chiastique, Wright précise qu'à la suite d'une infection, le pouvoir opsonique du sérum peut être élevé, mais que l'index phagocytaire des leucocytes peut être diminué.

Wright a également attiré l'attention sur l'importance des doses vaccinales à employer lors des injections de vaccin, soit au cours des infections, soit dans un but de vaccination préven-

tive. Chez tout infecté, il existe un certain nombre de microbes vivants circulant dans le sang, si l'on ajoute grâce à une vaccination un nombre supérieur à la dose maxima de défense, la vaccination, loin de produire une action favorable, peut, au contraire, déclancher une phase négative apophylactique aggravant ainsi l'état de l'infecté.

Wright a étudié aussi le P. H. B. des tuberculeux en 1924. Chez les individus normaux, les leucocytes ont la possibilité de détruire les B. K., par contre chez le tuberculeux si un certain nombre de leucocytes possèdent également cette propriété, d'autres au contraire succombent à l'attaque du B. K. et deviennent un milieu de culture favorable à cet élément. Le processus tuberculeux se trouve ainsi propagé dans l'organisme et dans les cultures *in vitro* réalisées par Wright, cet auteur a constaté la formation de petites géodes du milieu de culture, dues à l'attaque du B. K. sur les éléments constitutifs du tissu sanguin.

Depuis Wright, plusieurs auteurs français ont également étudié le P. H. B. Boez et Marneffe ont montré en 1933 que le pouvoir bactéricide du plasma et du sang total est étroitement fonction de la *réaction du milieu,* intense au-dessous d'un P. H. de 7,5, il décroît rapidement dans la zone du P. H. normal et disparaît au-dessous d'un P. H. de 7,2.

Ces auteurs ont également étudié l'influence de la *concentration saline* (NaCl) sur le P. H. B. Le P. H. B. a son intensité maxima pour des concentrations en NaCl isotoniques comprises entre 8 et 16 % environ, en deçà et au delà de cette zone, le P. H. B. diminue. En *milieu hypotonique,* il décroît au fur et à mesure que l'on tend vers la concentration saline zéro ; l'eau distillée est nettement défavorable à la bactériolyse. En *milieu hypertonique,* le pouvoir bactéricide est rapidement aboli dès que la concentration en NaCl dépasse 18 p. 1.000. Au taux de 25 et 30 p. 1.000, le NaCl se révèle comme un puissant agent de destruction du pouvoir bactéricide.

Brunberg, Mutternilch et F. Agasse-Lafon ont étudié de leur côté l'action du *citrate de soude* sur le pouvoir bactéricide du sang humain. Pour ces auteurs, le citrate de soude employé à

des concentrations de 20 p. 1.000 diminuait considérablement le P. H. B., à 30 p. 1.000 ce dernier disparaissait complètement. Le résultat pratique de ces recherches est le suivant : quand le sang est recueilli pour une hémoculture, si l'ensemencement en bouillon ne peut être immédiat, il convient de citrater dans des conditions telles que la proportion de citrate de soude atteigne le taux de 30 p. 1.000 dans le mélange. En réalisant cette condition, on a la certitude que dans les septicémies du groupe colityphique, par exemple, la culture ne sera pas empêchée du fait de l'action bactéricide que possède le sang puisque celle-ci est détruite par le citrate de soude au taux de 30 p. 1.000. Tout récemment, ces auteurs ont fait paraître un important travail résumant le résultat de leur recherche sur le P. H. B. et les applications pratiques qu'ils tirent de leur méthode concernant la diminution du P. H. B. au cours des hémocultures.

Carnot et Henri Lavergne ont étudié les modifications apportées au P. H. B. par le *citrate de soude* et leurs chiffres s'éloignent très peu de ceux trouvés par Brunberg, Mutternilch et F. Agasse-Lafon.

En 1935, Wulff étudie l'influence de la fièvre sur le P. H. B. Dans 15 sérums sur 27 provenant de fébricitants, il a pu isoler une substance thermolabile de structure particulièrement complexe, bactéricide pour le bacille parathyphique. Cette substance spéciale peut représenter jusqu'à 10 % des substances bactéricides du sérum. Cet auteur a démontré également que le pouvoir bactériolytique d'un sérum fébrile était notablement plus élevé que celui d'un individu apyrétique. Ces constatations corroborent les résultats obtenus par MM. Jeanneney, Castanet et Cator sur l'augmentation du P. H. B. au cours des accès fébriles.

P. Courmont et H. Gardère ont étudié la valeur pronostique du P. B. du sérum dans la tuberculose pulmonaire. Ces auteurs ont démontré depuis longtemps l'action bactéricide *in vitro* des sérosités de pleurésies tuberculeuses, puis du sérum sanguin pour le B. K.

En 1929, dans leur mémoire à l'Académie de médecine sur les *variations du P. H. B. sur le B. K.*, ils montraient la valeur dia-

gnostique et pronostique de cette réaction. Dès cette époque, ils concluaient que chez un tuberculeux pulmonaire, un P. B. S. élevé était un signe de bon pronostic et inversement qu'un P. B. S. nul entraînait un mauvais pronostic. Ils prennent le mot bactéricide dans son sens le plus général, l'action du sérum se manifestant, tantôt par un arrêt ou un empêchement complet des cultures, tantôt par la mort des bacilles ensemencés. Chez l'homme adulte normal indemne de toute lésion tuberculeuse en activité, le sérum est légèrement bactéricide (+ 2), chez le tuberculeux le P. B. S. peut s'élever à + 4 et même + 8. Ces chiffres indiquent un pouvoir bactéricide du sérum fort, mais certains tuberculeux ont un P. B. S. qui tombe même à 0. Sur 35 malades examinés, la mortalité était de 52 %, dans le lot des 21 malades à P. B. S. faible, alors qu'elle n'était que de 12,5 % dans le lot des 16 malades à P. B. S. fort.

Ils signalent également qu'une seule injection de sels d'or suffit à déclancher une augmentation importante du P. B. S.

ÉTUDE DU P. H. B. CHEZ LA FEMME ENCEINTE SUIVANT LA TECHNIQUE DE M. LE PROFESSEUR JEANNENEY ET DE MM. CASTANET ET CATOR.

Le P. H. B. a été recherché chez les femmes entrées au cours de leur grossesse dans le service de M. le Professeur Pery et de de M. le Docteur Balard. Nous les remercions tout particulièrement de nous avoir permis d'examiner ces différentes malades.

Les résultats sur lesquels nous nous basons reposent sur 100 femmes.

Nous avons mesuré le P. H. B. chez 25 femmes suivant des délais qui s'échelonnent de 1 à 45 jours *avant l'accouchement;* 25 autres femmes ont été étudiées *au moment même du travail;* enfin 25 autres ont été surveillées *après leur accouchement* et les prélèvements sanguins ont été réalisés de 2 à 45 jours après l'accouchement.

Enfin nous avons recueilli aseptiquement le sang de 25 cordons.

Nous avons examiné le P. H. B. chez plusieurs parturientes en état d'*éclampsie*. Nous avons pu aussi étudier le P. H. B. de 18 femmes présentant des *phlébites* et des accidents infectieux divers. Nous avons procédé également à un examen de la flore microbienne cervicale de 20 parturientes.

La mesure du P. H. B. a été effectuée grâce à la méthode de M. le Professeur Jeanneney et de MM. les Docteurs Castanet et Cator. Cette mesure est étalonnée par rapport au staphylocoque doré. Le staphylocoque a été choisi pour les raisons suivantes :

Ce microbe ne présente pas de variations de virulence de souches aussi marquées que le streptocoque. On peut donc parler

de virulence moyenne. La souche employée pour nos recherches provenait d'un anthrax d'un malade atteint de staphylococcémie. Cette souche était régulièrement repiquée et sa virulence contrôlée; on peut donc parler d'un étalon précis, tandis que certains auteurs mesurent le P. H. B. non avec une même souche, mais avec des germes prélevés sur le malade et dont le nombre et la virulence peuvent, on le sait, varier considérablement d'un jour à l'autre et d'un point de prélèvement à l'autre. Ainsi procèdent Fajerman et Van Damme qui prélèvent une öse de sécrétion septique et la mettent en contact avec du sang défibriné du malade. On se rend aisément compte que l'imprécision de leur technique ne permettait guère d'obtenir de plus riches résultats que les quelques faits qu'ils signalent.

D'autre part, nous avons choisi le staphylocoque parce que tous les microbes ne peuvent servir à mesurer le P. H. B. En effet, Wright classifie les microbes en deux catégories : les sérophytes (staphylocoques et streptocoques) qui ont toujours la propriété de se développer dans le tissu sanguin et les sérosaprophytes qui n'acquièrent qu'accidentellement cette propriété.

Ceci exposé, voici comment nous procédons pour mesurer le pouvoir hémo-bactéricide d'après la méthode de MM. Jeanneney, Castanet et Cator :

1° On recueille de 3 à 10 cc. de sang à examiner, et on le citrate aussitôt à 1 % (fig. 1).

2° On prépare des concentrations décroissantes d'une culture

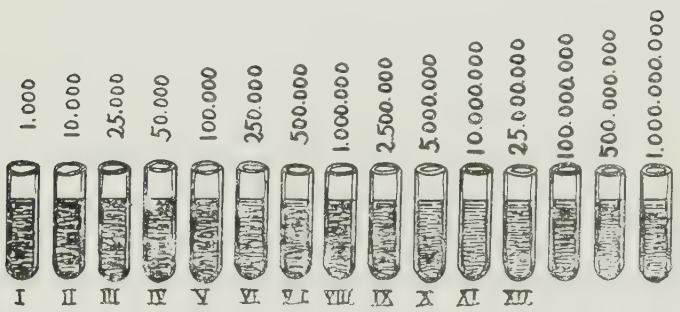


Fig. 1

récemment repiquée de staphylocoques, à partir d'une suspension microbienne de 1 milliard de germes par centimètre cube, jusqu'à 1.000 germes par centimètre cube (fig. 2). Ces concentrations sont obtenues par une des techniques courantes de dilutions microbiennes (fig. 1).

3° On prélève dans chacune de ces dilutions souches un volume égal du sang à étudier. Ce mélange est laissé à la température du laboratoire pendant une demi-heure (fig. 2).

4° Pendant ce temps, on prépare les chambres de culture en

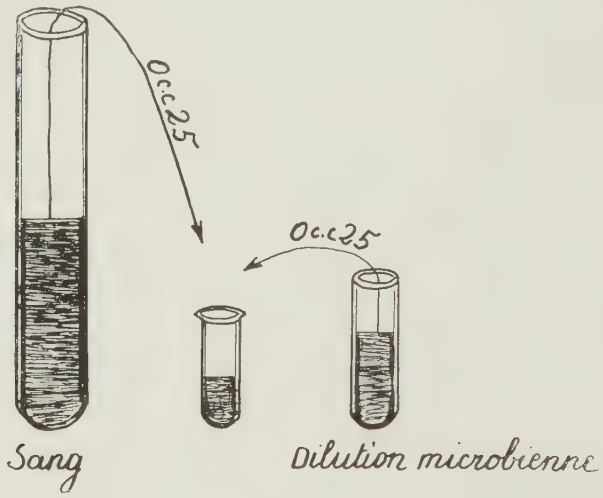


Fig. 2

fixant à la paraffine sur chaque lame porte-objet deux anneaux de verre à bords rodés.

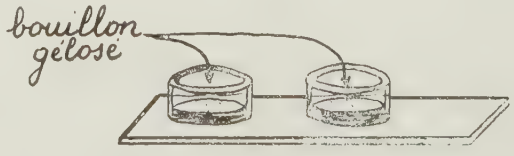


Fig. 3

Bien entendu, tout ce matériel a été préalablement stérilisé. L'on dépose dans le fond de chaque chambre une couche suffisante (2 mm.) de bouillon gélosé, liquéfié au bain-marie (fig. 3).

5° On ensemence chaque groupe de deux chambres de culture avec 2 mm³ 5 du mélange 3 (pour chaque chambre) (fig. 4). On a ainsi 12 groupes ensemencés. On les lutte avec une lamelle pour éviter toute dessication et toute contamination. On les porte à l'étuve à 37° pendant vingt-deux heures.

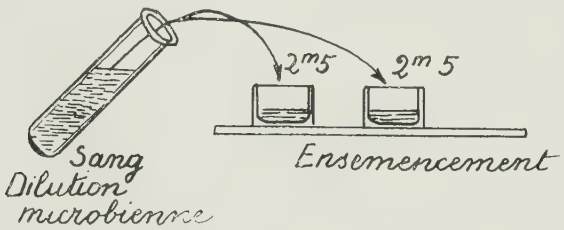


Fig. 4

6° On enlève les lamelles et on dénombre les colonies qui ont poussé.

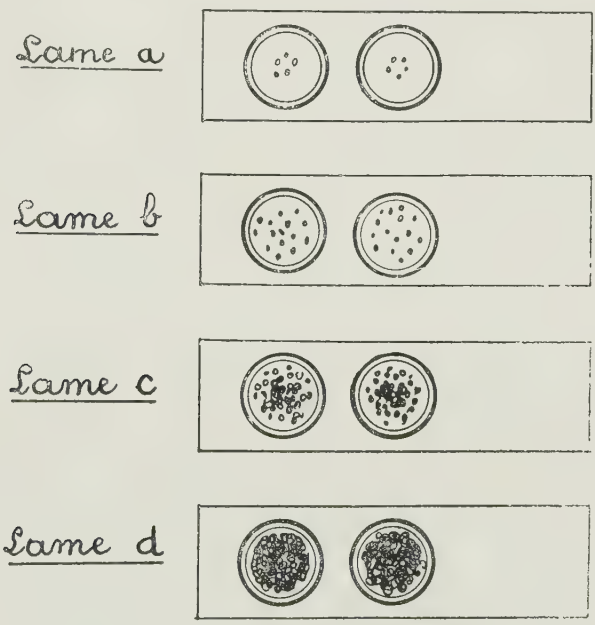


Fig. 5

La lame *a* indique 10 colonies par 5 mm³, soit pour 1 cc. : 10 × 400 = 4.000. La lame *b* indique 30 colonie par 5 mm³, soit pour 1 cc. : 30 × 400 = 12.000.

La lame *c* indique des colonies confluentes difficilement comptables.

La lame *d* indique des colonies impossible à compter (+ ∞) (fig. 5).

7° On rapporte ces chiffres aux différentes dilutions plus haut mentionnées (I à XII) et l'on en tire un chiffre tantôt inférieur au nombre des microbes ensemencés :

soit : pouvoir hémo-bactéricide positif;

tantôt supérieur au nombre des microbes ensemencés :

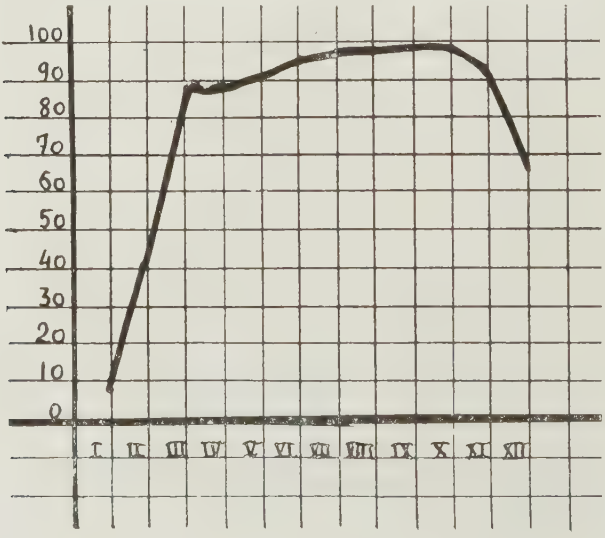
soit : pouvoir hémo-bactéricide négatif.

Ces chiffres sont figurés sur une courbe grâce à un calcul de simple pourcentage.

Résultats.

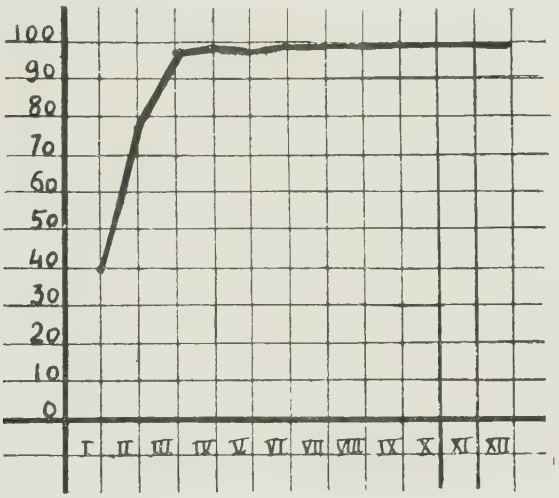
Courbe n° 1.

Nous avons trouvé un P. H. B. moyen constamment élevé et supérieur à celui de la femme normale, chez la femme avant l'accouchement.



Courbe n° 2.

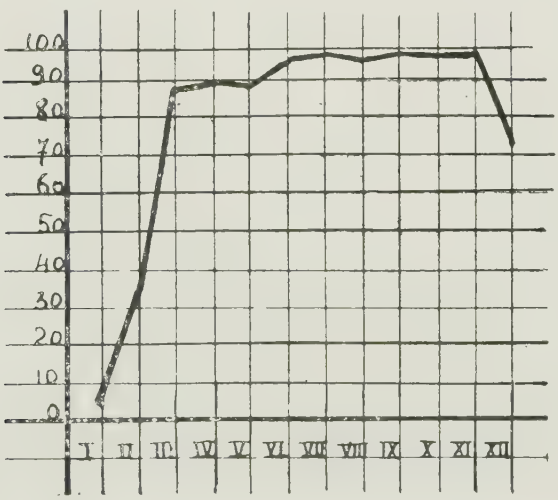
Durant le travail, le P. H. B. augmente d'une façon considérable, et d'après M. le Professeur Jeanneney, ce P. H. B. repré-



senterait un maximum de défense qui n'est trouvé que dans quelques rares cas exceptionnels.

Courbe n° 3.

Après l'accouchement, le P. H. B. se maintient élevé, diminué

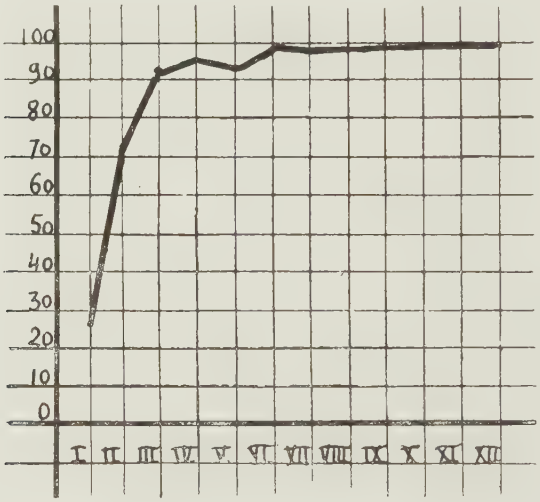


par rapport à celui du travail, mais sensiblement égal à celui constaté lors de la période qui précède l'accouchement.

Courbe n° 4.

Le P. H. B. du sang du cordon est sensiblement égal à celui du sang maternel.

Toutefois ces résultats correspondent à des moyennes. Toutes les femmes ne possèdent pas un P. H. B. aussi élevé durant leur grossesse. Nous avons même trouvé des parturientes qui possé-



daient une diminution manifeste de leur P. H. B. Il se peut que ces malades soient justement, par suite d'une diminution de leur P. H. B., rendues plus aptes à présenter des accidents infectieux. La mesure du P. H. B. faite systématiquement permettrait donc de déceler les femmes ayant une faible résistance aux infections et de les soumettre immédiatement avant et après l'accouchement à des traitements destinés à augmenter le pouvoir bactéricide de leur sang.

Les ensemencements cervicaux réalisés ne nous ont jamais démontré la présence de streptocoques hémolytiques et nous

avons toujours trouvé une flore microbienne banale. Il est certain que la présence de streptocoques dans les mucosités cervicales d'une femme enceinte ayant un P. H. B. faible devra être considérée comme un signal d'alarme, l'ensemble de ces conditions réalisant au mieux la possibilité de déclanchement d'une infection puerpérale.

Discussion des résultats.

I. *Du pouvoir bactéricide élevé chez la femme enceinte.*

La mesure du P. H. B. chez la femme enceinte a été réalisée par de nombreux auteurs. Les différentes écoles italienne, allemande et anglaise ont étudié le pouvoir bactéricide de la femme enceinte. Les travaux de l'école italienne ont été plus particulièrement synthétisés grâce aux recherches de Santomauro. Cet auteur a étudié le P. H. B. de la façon suivante : le sang de la femme enceinte a été mis en contact pendant 1 heure, 2 heures et 3 heures avec une suspension microbienne (colibacille). C'est ainsi que le sang examiné n'a pu manifester son pouvoir bactéricide que sur une seule dilution, ce qui représente une cause d'erreur. D'autre part, les résultats trouvés par Santomauro ne peuvent être schématisés par une courbe et cet auteur n'a pas comparé le P. H. B. de la femme enceinte à celui de la femme normale ou bien à celui des infectées. Enfin, il ne donne aucune indication concernant les limites minima et maxima du P. H. B. considéré. Malgré ces lacunes, ses conclusions générales se trouvent en accord avec celles que nous avons trouvées. Le Pouvoir Bactéricide du sang total chez la femme enceinte d'après Santomauro augmente graduellement jusqu'au travail et retourne à la normale après l'accouchement. Le Pouvoir Bactéricide du sang total fœtal serait très élevé, et ceci d'une façon constante, dans tous les cas examinés. Le sang fœtal conservé plusieurs jours à la température extérieure perdrait son Pouvoir Bactéricide; par contre, le sang fœtal conservé à la glacière maintiendrait inaltéré son Pouvoir Bactéricide durant environ six jours.

Entre le 7e et le 9e jour, le Pouvoir Bactéricide du sang conservé à la glacière disparaîtrait complètement. Le sang rétro-placentaire, quoique présentant une composition différente du sang périphérique, aurait cependant un pouvoir en général plus élevé que ce dernier. F. G. Hilgenberg a observé également qu'une anthracoccidie marquée de la dernière moitié de la grossesse disparut rapidement avant l'accouchement et réapparut six heures après. Douglass-Miller a constaté l'action bactéricide du sérum de la femme enceinte à l'égard du staphylocoque. Plannenotiel a constaté chez des lapines pleines une bactéricidie croissante pour les bacilles du typhus. Les examens réalisés par ces auteurs ne portent d'ailleurs que sur 24 femmes au lieu de 100 comme dans notre statistique. De plus, le P. H. B. fut examiné vis-à-vis du colibacille qui n'est pas un microbe sérophytique constant. Avant l'accouchement, ces auteurs ont constaté une bactéricidie énergique qui conduisait presque toujours à la destruction 100 pour 100 de la culture examinée; six semaines environ après l'accouchement, la bactéricidie peut devenir inférieure à celle manifestée dans la seconde moitié de la grossesse. Par contre, dans certains cas, le P. H. B. pourrait s'effondrer cinq jours après l'accouchement.

Une notion qui autrefois paraissait admise était celle de l'allergie de la grossesse, la femme enceinte présentant une diminution générale de sa résistance aux infections. Nous pensons qu'il n'en est rien et de nombreux auteurs ont apporté une contribution importante concernant la résistance toute particulière de la femme enceinte aux infections.

Triatofilopoulo, F. Bec ont insisté sur les possibilités qu'avait la femme en période de grossesse et au moment de l'accouchement de pouvoir se défendre contre l'infection. « Peu de femmes accouchées font de l'infection et cela pourrait même paraître un peu surprenant si on songe qu'une bonne partie de la surface utérine est occupée par une plaie placentaire à laquelle viennent aboutir d'énormes voies d'absorption veineuse et lymphatique. Cette plaie dans ce vase clos qu'est l'utérus est recouverte de caillots qui constituent un excellent milieu de culture et au

niveau duquel pulluleront d'ailleurs les microbes quelques heures après l'accouchement ». D'après ces auteurs, la lutte sera menée par les cellules utérines qui possèdent une vitalité propre. Il se produit également une ligature physiologique après la délivrance due à la rétraction de l'utérus. La théorie de l'immunité locale de Besredka est invoquée par Brouha : « Au cours des menstruations successives, il y a dépouillement de la muqueuse utérine, béance relative du col : il se passe en petit ce qui se passera en grand lors des suites de couches. Il se produit une ascension bactérienne, une légère infection utérine et il est possible que ces atteintes légères aient en quelque sorte immunisé le système utérin qui acquiert ainsi une résistance à l'infection qui se manifeste plus tard lors de la paturition ». *La femme se défend donc d'elle-même contre l'infection,* telle est la conclusion de ces auteurs.

Burstein cite de nombreux faits concernant la valeur élevée du sérum de la femme enceinte en substances immunisantes.

Neill, Caspari, Richardson et Sugg démontrent que les antitoxines diphtériques existent à des taux élevés dans le sérum de la femme en état de grossesse. Le taux d'antitoxines est considérablement plus élevé que chez la femme non enceinte; c'est ainsi que seulement 1 % d'un grand nombre de femmes examinées présentèrent 2 unités d'antitoxine par cc. de sang. Les femmes enceintes, au contraire, eurent toujours plus que 2 unités dans la période s'étendant entre 4 mois avant l'accouchement jusqu'à 18 mois après. Le taux d'antitoxines est même plus élevé pendant la période du travail et dans les 20 semaines qui suivent l'accouchement. Le taux maximum se voit immédiatement après l'accouchement, s'élevant jusqu'à 4 unités d'antitoxine par centimètre cube.

La femme enceinte, d'après Nattan-Larrier, Ramon et Grasset, posséderait le pouvoir, sous l'influence d'une injection d'anatoxine, de développer dans son sérum un nombre élevé d'unités antitoxiques.

Burstein précise que chez la femme enceinte le taux d'anticorps est bien plus élevé que chez la femme non enceinte, que

ceci soit dû à une sécrétion endocrine pendant la période de grossesse ou qu'il y ait simplement augmentation d'immunismes comme il y a augmentation de la masse sanguine, des globules rouges et de la cholestérine. Quelle qu'en soit la cause, il faut admettre que la femme enceinte possède bien une augmentation du taux des immunismes. Le P. H. B. élevé du cordon est une preuve de plus de la facilité avec laquelle le sang maternel transmet à l'enfant, par l'intermédiaire du sang placentaire, sa richesse élevée en substances bactéricides; ce qui permet aux nouveau-nés de résister avec succès aux infections durant les premiers mois de leur vie.

II. *Du P. H. B. élevé du cordon et des conclusions que l'on peut en tirer.*

On ne peut comparer le sang du cordon et le sang maternel au point de vue de leur composition chimique. Lévy-Solal, Jean Dalsace et M^lle^ Gutmann ont examiné les substances constituantes du plasma lorsqu'elles passent de la mère à l'enfant à travers le placenta. Leurs conclusions sont les suivantes : 1° Au moment de l'accouchement, le plasma veineux fœtal est une solution moins concentrée que le plasma veineux maternel ; l'extrait sec moyen est chez la mère de 85 gr. 3 par litre et chez l'enfant de 64 gr. La différence est énorme. L'extrait sec du plasma maternel est par rapport à celui de l'enfant plus élevé de 31 % ; 2° La différence de la teneur ou substances dissoutes entre le plasma de la mère et celui de l'enfant n'est pas explicable par le fait d'une simple dilution, car certaines substances sont plus abondantes chez l'enfant que chez la mère. La moyenne de la teneur en cendres dans le plasma chez la mère est de 7 gr. 97 par litre, chez l'enfant elle est de 9 gr. 25. La teneur en cendres du plasma de l'enfant dépasse de 16 % celle du plasma de la mère ; 3° Il y a toujours deux fois et demi plus de graisse dans le plasma de la mère que dans celui de l'enfant. La moyenne des graisses totales chez la mère est de 7 gr. 9 par litre, chez

l'enfant elle est de 2 gr. 6. L'excès par rapport au plasma fœtal est de 200 %. Les différences entre les teneurs en protéides sont beaucoup moins importantes que pour les graisses. La moyenne des protéides totaux chez la mère est de 62 gr. 3 par litre, chez l'enfant elle est de 49 gr. 1, la différence par rapport au plasma de l'enfant atteint à peine 28 %. De plus, l'hémoglobine du nouveau-né est différente de l'hémoglobine maternelle ; l'étude cynétique de la dégradation de l'hémoglobine par les bases (réaction de von Kruger) a démontré tout d'abord à von Kruger, puis à Haurowitz que le pigment respiratoire du nouveau-né n'est pas homogène mais est constitué par le mélange d'une hémoglobine identique au point de vue de sa résistance à l'action des bases, à celle contenue dans le sang maternel et d'une hémoglobine identique à celle du fœtus par son comportement vis-à-vis des mêmes réactifs. Les travaux de Brinkmann, Wildschlut et Waterman ont démontré d'une façon très nette la pluralité des hémoglobines dans le sang du nouveau-né. Chez le nouveau-né, on trouve dans le sang 75 % d'hémoglobine fœtale et 15 % d'hémoglobine de l'adulte, la première disparaissant progressivement au cours de la vie. Ces deux sangs aux constituants physico-chimiques si différents présentent cependant un P. H. B. élevé. De nombreux auteurs ont précisé toute l'importance du retentissement de l'immunité maternelle sur celle du fœtus. La mère a la possibilité de transmettre une immunité considérable par voie placentaire au nouveau-né. Erlich, dès 1892, publia une méthode expérimentale concernant le problème de l'immunité transmise par voie placentaire ; d'après lui, cette immunité était transmise d'une façon transitoire grâce au passage des anticorps à travers le placenta. Burstein conclut d'une série d'expériences concernant la transmission des unités antitoxiques diphtériques de la mère à l'enfant que la plupart des sérums de sang de cordon ombilical neutralisent la toxine diphtérique. La plupart de ces sérums ont un pouvoir neutralisant supérieur aux sérums maternels correspondants. Il résulte de dosages effectués par le Docteur Ramon, de l'Institut Pasteur, que le taux des antitoxines

contenues dans le sang maternel et dans le sang du cordon est le même.

Natan-Larrier et Grasset ont étudié la transmission transplacentaire de l'antitoxine tétanique. Le placenta, d'après ces auteurs, arrêterait les toxines, mais la transmission transplacentaire des antitoxines s'effectuerait d'une manière effective et considérable. Cook, Rothholz et Kuttner, Toomey et August ont également étudié la présence d'anticorps scarlatineux dans le sang du cordon. De nombreux auteurs se servent du sang de cordon ombilical comme moyen prophylactique et thérapeutique des maladies infectieuses. Aycocq et Kramer, Jungeblut et Engle ont étudié le pouvoir neutralisant du sérum de cordon ombilical envers le virus polyomyélitique. En 1933, Jungeblut et Engle cités par Burstein examinèrent douze sérums de femmes enceintes et obtinrent la neutralisation du virus polyomyélitique avec tous les sérums. Jungeblut avait trouvé précédemment, que le pouvoir neutralisant était bien plus grand et se voyait bien plus fréquemment dans le sang des femmes enceintes que dans le sang des femmes normales. Ils estiment que ce serait une protection physiologique, temporaire chez les femmes enceintes, qui est transmise au nouveau-né et ils croient qu'il s'agirait d'une sécrétion endocrine en rapport avec le taux élevé des hormones du lobe antérieur de l'hypophyse qui, comme on le sait, existe dans le sang de la femme enceinte, ainsi que chez le nouveau-né pour une brève période.

Dieulafoy, Vidal et Sicard, Achard, Mosse et Dovic, Reinlinger, Dieudonné, Jurewitch ont constaté le passage transplacentaire des agglutinines typhiques. Le sang du cordon posséderait également un pouvoir antitoxique vis-à-vis du bacillus influenzae de la méningite grippale. La méningite grippale est une infection qui atteint principalement les nourrissons et les jeunes enfants, et qui est déterminée par une souche méninigée du bacillus influenzae. Fotherhill et Wright ont étudié le phénomène suivant : ils ont examiné le sang de 133 nouveau-nés, ainsi que le sang de cordon ; en ajoutant aux différents sérums des quantités croissantes d'une culture de bacillus influenza de 18 heu-

res, et après un séjour de 18 heures à l'étuve à 37°, ils ont ensemencé le mélange sur gélose. Leurs résultats sont les suivants : les échantillons de sang de cordon présentent un pouvoir antitoxique considérable. Des anticorps existent en quantité abondante dans le sang de cordon ombilical. Après la naissance, ce pouvoir décroît progressivement pour atteindre un minimum entre deux mois et trois ans. C'est à ce moment-là que l'enfant peut devenir ainsi la proie de cet agent infectieux qui grève si lourdement les statistiques concernant les maladies du jeune âge. Après 3 ans, ce pouvoir antitoxique s'accroît à nouveau.

Au sujet de la transmission placentaire des anticorps tuberculeux, de nombreux auteurs ont étudié cette question et concluent à la possibilité du passage de la mère à l'enfant des anticorps tuberculeux. Lagriffoul et Pagès, Schenk, Parisot et Haux, Rosenkrantz, Ribadot-Dumas, Cuel et Prieur, Cookes, Debret et Lelong, cités par Burstein, ont constaté la présence d'anticorps dans le sang du cordon et font jouer au placenta une action de concentration ou de réactivation de ces substances protectrices contre la tuberculose. Les anticorps tuberculeux transmis par la mère à son enfant ne persistent pas dans le sang circulant du nouveau-né. Ils disparaissent toujours suivant un rythme automatique. La présence de ces anticorps dans le sang du nouveau-né ne coïncide ni avec une réaction tuberculinique positive, ni avec la présence de lésions tuberculeuses macroscopiques ou histologiques décelables à l'autopsie.

Salazar de Souza a étudié l'immunisation contre la rougeole par le sang du placenta. Il conclut à une immunisation active aspécifique transitoire obtenue grâce à cette méthode. Les statistiques varient suivant l'âge du sujet de 66.6 à 88 % de succès. Pour cet auteur, le fait que les sangs placentaires et maternels sont particulièrement riches en substances immunisantes ne serait pas dû au seul passage d'anticorps maternels passant à travers le placenta comme à travers un filtre inerte. Salazar de Souza émit l'hypothèse que l'immunisation de la femme enceinte et du fœtus serait due à l'action du placenta agissant comme

une glande à secrétion interne. En 1932, Salazar écrivit : « Les prémices dont je pars sont donc individualité du sang du placenta avec des acides animés de son métabolisme et d'autres produits hypothétiques de sa secrétion interne agissant comme des antigènes non spécifiques et déclanchant la formation d'anticorps, soit par la mère, soit par le fœtus. Il y a formation d'une immunisation non spécifique, mais de groupe, par les états anaphylactiques et anaphylactoïdes ». La conception de Salazar de Souza est extrêmement intéressante au point de vue immunologie en général. Il parle « d'immunisation non spécifique due à des antigènes non spécifiques avec production d'anticorps intéressant un groupe d'antigènes et de substances anaphylactiques et anaphylactoïdes ». Otto Tezner et Hélena Goldhner (*Mond. f. Kind.*, vol. 58, mai 1903) concluent que la substance éteignante du virus scarlatineux devrait être de nature protéique. Ils ont constaté que des extraits aqueux de placenta étaient plus actifs que le sang placentaire ou le sang périphérique. Berendes produit ce même phénomène d'extinction du virus scarlatineux avec le sérum placentaire de vache qui pourtant n'a pas d'anticorps antiscarlatineux. Salazar de Souza partait de ce fait que le phénomène de l'extinction de l'érythème scarlatineux se produit plus sûrement et plus énergiquement avec le sang du cordon qu'avec le sang périphérique de la même femme au même moment. Il admet donc que le placenta possède une propriété de concentration et de sécrétion des anticorps venant renforcer les anticorps maternels. Dès 1932, Salazar de Souza, poursuivant cette idée, entrevoyait, grâce à la connaissance de ces faits, l'avenir d'une science immunologique presque totalement basée sur ces conclusions expérimentales : « Si l'avenir montrait qu'il s'agissait d'un produit défini de nature endocrinienne placentaire, nous pourrions admettre la possibilité d'immuniser l'homme par le sang du placenta d'une autre espèce animale » et Salazar voudrait remplacer l'expression de « produit défini de nature placentaire ou endocrinienne » par celle de « produit du métabolisme spécifique des cellules du placenta ».

Mac Khann et Coady (*South. Med. Journ.*), Mac Khann et

Clur en 1933 (*Amer. Journ. disease Children; Journ. of infection disease*, mars-avril 1933) démontrent que l'immuno-atténuation de l'éruption scarlatineuse est obtenue avec beaucoup plus de rapidité par les extraits aqueux de placenta que par les sérums de convalescents où les anticorps ne manquent pas. Ils attribuent une importance capitale au facteur tissu et se demandent si à l'avenir les placenta d'autres animaux ne pourraient servir de matériel. Salazar de Souza tient cette immunité comme non spécifique, mais de groupe et sous la dépendance du métabolisme propre aux cellules du placenta. La nature du protéique agirait à la manière d'un antigène de groupe. K. Ueda (*Jap. Journ. of obst. and gyneco.*, 1932) a étudié le pouvoir antitoxique du placenta contre la strychnine, la picrotoxine, l'acétylcholine, le pituglandol et la morphine. On peut donc considérer le placenta comme un organe actif et endocrinien.

Le problème du P. H. B. chez la femme enceinte oriente donc l'immunité en général vers des solutions neuves et riches de promesses pour l'avenir.

APPLICATIONS PRATIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DU P. H. B.

Comme l'ont montré M. le Professeur Jeanneney, MM.Castanet et Cator, le P. H. B., au cours des états infectieux, est toujours élevé ; par contre, il ne l'est pas d'une façon constante La mesure du P. H. B. réalisé au lit du malade permettra de se rendre compte des réactions de l'organisme et la chute du P. H. B. portera comme indication de remonter d'urgence le pouvoir phylactique de l'organisme grâce à des médications appropriées : sérothérapie, vaccination, corps azoïques, cataphylactotransfusion simple ou chimique. L'organisme infecté réagit de façon différente lors des frissons : au cours d'un frisson, les défenses de l'organisme sont portées au maximum. Comme l'ont démontré ces auteurs, il existerait deux catégories de frissons : les frissons à phases positives, les frissons à phase négative. Au début d'un frisson, le P. H. B. est toujours élevé, mais à la fin, on constate dans les cas défavorables une diminution massive du P. H. B. Pour parler comme Wright : la barrière phylactique et les résistances épiphylactiques sont balayées par l'attaque microbienne. Le sang devient un excellent milieu de culture, on a l'impression que l'organisme est successivement envahi par des vagues infectieuses d'une intensité croissante. Par contre, dans les cas favorables, la fin du frisson s'accompagne d'une exaltation du P. H. B. dont la courbe s'identifie d'une manière assez sensible à celle du P. H. B. de la femme enceinte durant le travail. L'organisme dresse au-devant de l'infection une barrière infranchissable ne permettant pas au tissu sanguin de devenir un milieu de culture favorable aux germes infectieux.

M. le Professeur Jeanneney et MM. Castanet et Cator ont démontré que le P. H. B. augmentait d'une façon notable à la suite de l'ingestion de corps azoïques; de plus, cette propriété peut être transmise du tissu sanguin d'un donneur au tissu sanguin d'un receveur. D'autre part, le sang conservé *in vitro* posséderait le pouvoir d'augmenter sa teneur en substances bactéricides sous l'influence de corps azoïques ajoutés *in vitro*.

Le sang de la femme enceinte recueilli soit durant le travail, soit avant ou après l'accouchement, représente un sang particulièrement riche en substances immunisantes. Si l'on ajoute *in vitro* à ce sang des corps azoïques, on augmente sa teneur en substances bactéricides. Plusieurs transfusions ont été réalisées suivant cette technique et ont permis des constatations intéressantes au cours des états infectieux. L'étude du P. H. B. permet ainsi non seulement de mesurer la valeur de la résistance de l'organisme aux infections, mais encore de préparer un sang capable de porter secours à un organisme infecté (cataphylacto-transfusion chimique *in vitro* de MM. Jeanneney, Castanet et Cator).

Grâce à la mesure du P. H. B., on peut également préparer un donneur en vue de pratiquer une cataphylacto-transfusion simple ou chimique. Il est nécessaire de rechercher un donneur à P. H. B. élevé; de plus, celui-ci ne doit pas présenter de phase négative à la suite d'injection de vaccin. Les vaccins associés de Ramon, antidiphtérique, antitétanique et anti-T. A. B., sont ceux qui déterminent la plus grande augmentation du P. H. B. Si l'on ajoute à cet effet l'action bactéricide due à l'ingestion et à l'injection de corps azoïques aux donneurs, on augmente d'une façon très sensible le P. H. B. Un autre point est également à préciser : c'est le moment favorable pour recueillir le sang en vue de la transfusion; en général, il serait de six heures après l'injection vaccinante et varierait suivant chaque sujet. Il y a intérêt à mesurer le P. H. B. du donneur avant chaque transfusion de façon à pouvoir ainsi mesurer l'action bactéricide de ce tissu sanguin transfusé. En mesurant chez l'infecté son P. H. B. après une pareille transfusion, l'on possède également un test

permettant de se rendre compte de la valeur effective de la thérapeutique réalisée et de son influence sur les réactions de défense de l'organisme infecté.

Lévy-Solal et Sureau ont précisé les indications de la phylactotransfusion dans les états septicémiques du post-partum et du post-abortum. Ils ont envisagé les cas d'infection généralisée avec hémoculture positive et les états d'infection généralisée avec hémoculture négative. Ils ont constaté une mortalité de 81 % dans les cas traités par l'immuno-transfusion. Pour les états septicémiques avec hémoculture négative, ils ont constaté dans les mêmes conditions une mortalité de 17 %. Dans les infections à hémocultures positives, l'immuno-transfusion pour ces auteurs se montrerait aussi inefficace que toute autre tentative ; par contre, lorsque l'hémoculture est négative, l'effet thérapeutique de l'immuno-transfusion se montrerait au contraire indiscutable : « *il n'est pas d'autre thérapeutique, à notre connaissance, qui abaisse d'une façon aussi nette le taux de mortalité des septicémies caractérisées* ». La négativité de l'hémoculture, pour ces auteurs, fait apparaître l'importance toute particulière qu'ils attribuent à la notion de terrain (sur laquelle ils ne cessent d'insister).

Ils analysent les signes d'amélioration sous l'influence de la thérapeutique : dans 3 cas à hémoculture positive de leur statistique, qui ont guéri, l'hémoculture est devenue négative, une fois au bout de la 1re transfusion en 6 jours, une fois au bout de la 2e transfusion en 8 jours, une fois à la suite de la 3e transfusion en 16 jours. Toutefois, il faut se garder, disent-ils, d'affirmer que ce symptôme soit un signe absolu de guérison. Il peut exister, en effet, des foyers métastatiques profonds et comme enkystés, qui n'ont pas encore émis de décharge microbienne, alors que le foyer initial a déjà cessé d'en donner, de là résulte une apparence de guérison. Wright donne une explication de ces faits en faisant remarquer que le sang circulant possède par lui-même un P.H.B. élevé, tandis qu'au contraire, le sang qui présente une vitesse de circulation réduite dans les sinus de la rate avait, pour cet auteur, un P. H. B. diminué, ce qui explique-

rait que certaines infections à hémocultures négatives ne donneraient un résultat positif au laboratoire qu'après ponction exploratrice de la rate. Dans le cas de septicémies typhiques, ceci expliquerait également la présence du bacille d'Eberth dans les taches rosées lenticulaires, alors que l'hémoculture est négative. Tzank, Lévy Solal et Sureau, ont démontré qu'une septicémie puerpérale pouvait être exceptionnellement à germes successifs. Ils précisent à cet effet l'importance de la médulloculture de Debre et Jaury pour mesurer le degré de l'anémie de l'infecté.

L'action favorable de l'immuno-transfusion, pour ces auteurs, se manifesterait d'abord sur la température et les frissons. Tantôt la température baisse brutalement pour ne plus remonter, réalisant la courbe typique du choc thérapeutique type n° 1, tantôt après une sédation plus ou moins brusque, la température remonte mais d'une façon plus discrète ; les frissons peuvent disparaître brutalement, le plus souvent ils s'espacent en même temps qu'ils diminuent d'intensité, progressivement. Mais il faut bien savoir que température et frissons peuvent reparaître après une phase où cliniquement la guérison semblait acquise. Les manifestations secondaires sont alors dues aux métastases septiques ou au foyer ecphylactique de Wright. L'hypothermie présente toujours un signe de la plus haute gravité. Lévy-Solal et Sureau n'ont jamais observé une guérison par immuno-transfusion après une phase d'hypothermie.

La mesure du P. H. B. représente évidemment la solution idéale pour se rendre compte de la valeur thérapeutique de l'immuno-transfusion. On peut adjoindre à la mesure du P. H. B. d'autres examens de laboratoire, pour se rendre compte de l'état de résistance du sujet : la mesure du taux de l'hémoglobine, la numération des globules rouges, le parallélisme conseillé par Lévy-Solal et Sureau, de l'hémogramme et du médullogramme. L'apparition d'une polynucléose se montre toujours comme un signe de bon augure. L'appréciation du coefficient de réaction individuelle au cours des états infectieux de la femme enceinte ne pouvait être appréciée que grâce à des métho-

des diverses, comme l'abcès de fixation et l'intra-dermo-réaction, pour les streptococcies, de Tzanc et Jobert.

La mesure systématique du P. H. B. permet donc au thérapeute, au cours des infections, de préciser la valeur du terrain, de mesurer l'effet thérapeutique réalisé, et de porter ainsi un pronostic mesuré et mesurable de l'infection en cours.

CONCLUSIONS

I. Le P. H. B. représente un test, permettant de mesurer la valeur de défense du tissu sanguin contre les infections.

II. Le P. H. B., chez la femme enceinte, est, en général, élevé avant, pendant et après l'accouchement ; il atteint son maximum au moment du travail. Dans quelques cas particuliers, le P. H. B. est diminué, soit avant, soit après l'accouchement. Les malades au P. H. B. diminué semblent représenter les cas favorables à l'infection.

III. L'ensemencement des mucosités cervicales auquel nous avons procédé chez vingt parturientes nous a toujours révélé une flore microbienne banale. Aucune des parturientes, dont nous avons mesuré le P. H. B. avant l'accouchement, n'a été atteinte par une infection du post-partum.

L'étude systématique du P. H. B. et de la flore microbienne cervicale de la femme enceinte permettrait de prévoir les cas prédisposés à l'infection.

IV. Le sang du cordon a un P. H. B. sensiblement égal à celui du sang de la parturiente. La constatation de ces deux P. H. B. élevés au moment de l'accouchement pose des problèmes intéressants au point de vue de l'immunologie en général. Le sang de la femme enceinte présente une teneur en substances bactéricides bien supérieure à celui de la femme normale.

Cette élévation de la teneur en substances immunisantes des sangs maternels et du cordon est expliqué de plusieurs manières. Pour certains auteurs, il y aurait passage d'anticorps à travers le placenta, pour d'autres le placenta agirait comme une glande à secrétion interne.

V. La mesure du P. H. B. permet au cours des états infectieux du post-partum la surveillance des résistances de l'organisme et précise le mécanisme suivant lequel l'infection évolue (frissons à phase négative et frissons à phase positive).

VI. La mesure du P. H. B. de l'accouchée infectée permet de poser l'indication de la cataphylacto-transfusion simple ou clinique. D'autre part, la mesure du P. H. B. permet de choisir un donneur et d'utiliser son sang au moment où ses réactions de défense seront les meilleures.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de thèse,
JEANNENEY.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 8 décembre 1938
Le Recteur de l'Académie,
G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

Achard. — « Passage de la propriété agglutinante à travers le placenta » (*Soc. de Biol., C. R.*, 6 mars 1897, p. 255).

Aycocq et Kramer. — « Immunity to poliomyelitis in mothers and in Newborn as shown by the neutralization test » (*Journal d'Exper. Méd.*, 1930, p. 457).

Bayliss. — « Du pouvoir anti-tryptique du sang » (*Archives des Sciences biologiques*, 1904, p. 261).

Bec (F.). — « Résistance particulière à l'infection chez la femme enceinte » (*Cahiers de Pratique médico-chirurgicale*, n° 2, mars-avril 1931, p. 149).

Boez (C.). — « Influence du P. H. sur le P. B. S. » (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, t. 101, p. 848).

— « Sur la destruction du P. B. S. Applications à l'hémoculture » (*C. R. Soc. de Biol.*, 1929, t. 101, p. 1009).

Boez (C.) **et Marneffe** (H.). — « Influence de la concentration saline (NaCl) sur le P. B. S. » (*C. R. Soc. de Biol.*, t. I, 1931, p. 358).

Buchner. — *Arch. f. Hyg.*, 1890, vol. X, p. 84

Bulloch. — « The Lysigenic action of sero. Observations on the bactericidal action of blood », Pathological Society of London (*The Lancet*, march 23, 1901, p. 857).

Burstein. — *Pouvoir immunisant et anti-toxique du sérum du cordon ombilical* (thèse de Paris, 1934).

Brumberg (A.), **Mutternich** (S.) **et Agasse-Lafon** (F.). — « L'action inhibitrice du citrate de soude sur le P. H. B. » (*Mém. de la Soc. de Biol.*, 123, 1936, 3, p. 1045).

Brinkmann (R.), **Wildschut** (A.) **et Waterman** (A.). — « Two kinds of hemoglobin in normal human blood » (*Journ. of Physiol.*, 1934, 80, pp. 377-387).

Carnot (P.) **et Lavergne** (H.). — « Sur les modifications apportées

au P. B. S. par le citrate de soude » (*Mém. de la Soc. Biologie*, 1936, t. II, p. 1249).

Cooke. — « The relation between antitoxin in the blood and skin sensitivity to toxins in new born infants and in their mothers » (*Amer. Journ. Dis. of Child*, 34, 969, 1927).

Cookes. — « Passage des anticorps tuberculeux de la mère à l'enfant » (*Amer. Review of Tuberculosis*, avril 1922).

Courmont (P.) **et Gardère** (H.). — « Pouvoir bactéricide sur le B. K. du sérum sanguin des tuberculeux » (*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCVII, 5 nov. 1927, p. 1541).

— « Action bactéricide du sérum sanguin des tuberculeux sur le B. K. » (*C. R. Soc. de Biol.*, 7 juin 1929, p. 812).

— « Variations du pouvoir bactéricide sur le B. K. du sérum sanguin » (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, t. CI, n° 23, 18 juin 1929).

— « Pouvoir bactéricide du sérum sanguin des tuberculeux » (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 18 juin 1929).

— « Propriétés bactéricides et agglutinantes pour le B. K. du sérum sanguin des animaux sains » (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CV, 21 juillet 1930, p. 8).

Debré et Joannon. — « Immunité et sensibilité du nouveau-né vis-à-vis de la rougeole » (*Bull. Médical*, 28 janv. 1925, p. 111).

Debré et Lelong. — « Transmission des anticorps tuberculeux de la mère à l'enfant : Concentration ou réactivation au niveau du placenta » (*C. R. Soc. Biol.*, 20 déc. 1924, t. XCI, p. 1242).

Dieudonné. — « Sur la transmission des agglutinines cholériques de la mère à l'enfant » (*Testschrift zur Feier ihres funfzigjahr Bestch. d. physik. med. Gesellschaft z. Wurtzberg*, 1899, p. 43).

Dieulafoy, Widal et Sicard. — « Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les humeurs typhiques » (Acad. de Méd., 27 sept. 1896, *Bull. et Mémoires*, p. 346).

Erlich. — « Uber Immunitat dursch Verebung und Sâugung » (*Ztsch. f. Hyg. v. Infections Kankh.*, 1892, t. XII, p. 184).

Fajermann et Van Damme. — « Le pouvoir bactéricide du sang » (*La Presse Médicale*, 21 mai 1938).

Fodor. — *Deutsch. Med. Woch.*, 1895, n° 25.

Fotherhill et Wright. — « The relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism » (*Journ. of Immunology*, t. XXIV, p. 273, avril 1933).

Golla. — « Sur le pouvoir antityphique du sang » (*Lancet*, 3 avril 1909, p. 968).

Haurowitz (F.). — « Zur Chemie des Blutfarbstoffes. X. Ueber die Spezifität der Hämoglobine und die V. Krugerschen Reaktion » (*Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1929, p. 183, 78-87).

Jeanneney (G.). — « Idées directives de la vaccinothérapie » (*Sud-Médical*, mai 1926).

— « Idées directrices de la vaccinothérapie » (*Marseille Méd.*, mai 1926).

— *Vaccinothérapie en médecine et en chirurgie*, 1 vol., Paris, 1928.

Jeanneney et Castanet. — « Les bases de l'immuno-transfusion » (*Gaz. des Hôp.*, 9-11 avril 1936, nos 29-30).

— « Technique de l'immuno-transfusion » (*Gaz. des Hôp.*, n° 55, 9 juillet 1938).

Jeanneney, Castanet et Cator. — « Sur une méthode simplifiée de mesure du pouvoir hémo-bactéricide » (*Acad. de Méd.*, avril 1938).

— « Nouvelle méthode de mesure du pouvoir hémo-bactéricide; ses applications pratiques » (*Presse Méd.*, n° 70, 21 août 1938).

— « Le pouvoir hémo-bactéricide, test de la réponse phylactique des donneurs en vue de l'immuno-transfusion » (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 28 juin 1938, t. CXIX, n° 25, p. 760).

— « Le pouvoir hémo-bactéricide, test de la transmission au receveur des réactions de défense provoquées chez le donneur dans la cataphylacto-transfusion simple et chimique » (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 28 juin 1938, t. CXIX, n° 25, p. 757).

— « Augmentation du pouvoir hémo-bactéricide sous l'influence des corps azoïques » (*C. R. Soc. de Biol. de Bordeaux*, 6 avril 1938, t. CXXVIII, p. 665, 1938).

— « Transmissibilité par transfusion au receveur de l'augmentation du pouvoir hémo-bactéricide acquise chez un donneur par l'absorption de corps azoïques » (*C. R. Soc. de Biol. de Bordeaux*, 6 avril 1938, t. CXXVIII, p. 669).

— « De la valeur pronostique du P. H. B. et des indications thérapeutiques que l'on peut en tirer » (*Revue d'Immunologie*, sept. 1938, n° 5).

— « Etude du P. H. B. en chirurgie » (*Gaz. Méd. de France*, 1er oct. 1938, n° 15, t. XLV).

— « Mesure du P. H. B. » (*Gaz. Hebd. des Sciences Méd. de Bordeaux*, 1938).

Jungeblut et Engle. — « The influence of pregnancy and of menstruation of normal human. sera to inactivate poliomyelitis virus » (*Journ. Immun.*, avril 1933).

Kestermann. — « Pouvoir bactéricide du sérum pendant la grossesse et l'accouchement » (*Deutsch. Arch. für klin. Med.*, 180, Band 6, p. 635).

Lagriffoul et Pages. — « Sur le passage de l'agglutination de la mère au fœtus » (*Soc. Biol.*, 1903, p. 1115).

Lévy-Solal et Sureau. — *Contribution à l'étude de la phylactotransfusion dans les états septicémiques du post-partum et du post-abortum* (Rapport).

Lévy-Solal, Dalsace (Jean) **et Gutman** (Mlle). — « Recherches biochimiques sur le rôle du placenta » (*C. R. Soc. de Biol.*, 20 janv. 1934).

Mac Khann et Chy. — « Antibodies in placental extracts » (*Journ. of Infect. Dis.*, mars 1933, p. 268).

— « Use of placenta in prevention and modification of measles » (*Amer. J. of Dis. of Child.*, t. XLV, p. 475, mars 1933).

Mosse et Daunic. — « Séro-réaction chez l'enfant d'une femme atteinte de fièvre thyphoïde pendant la gestation » (*Soc. de Biol.*, t. XLIX, p. 238).

Nattan-Larrier, Ramon et Grasset. — « Recherches sur le passage des toxines et des antitoxines à travers le placenta » (*C. R. Soc. de Biol.*, 29 janv. 1927, p. 241).

— « De l'immunité antitétanique chez le nouveau-né » (*C. R. Acad. des Sciences*, 23 août 1926, p. 458).

Neil, Gaspari, Richardson et Sugg. — « Antibodies transmitted from mother to child » (*Journ. Immunology*, t. XII, p. 117, fév. 1932).

Otto Tezner et Goldhaner (Héléna). — *Mon. f. Kind*, vol. 58, mai 1933.

Opie. — *Journ. of experimental Med.*, vol. VII, p. 316;— *General Review, Journal Amer. Med. Assoc.*, 14 nov. 1925.

Parisot et Hames. — « Transmission des anticorps tuberculeux » (*Revue Med. de l'Est*, 15 avril 1910).

Ramon. — *Recueil de Méd. vétérinaire*, 101, 1925, p. 227 et 348.

Ramon, Lemétayer et Richou. — *C. R. Soc. Biol.*, 115, 1934,

p. 1027, et 116, 1924, p. 823; — *Rev. d'Immunology*, 1, 1935, p. 199.

Ramon et Lemétayer. — « Sur une méthode de production rapide et intensive de l'immunité et de l'antitoxine tétanique chez les animaux. Son intérêt pratique et théorique » (*Soc. de Biol.*, 18 mai 1935).

— « Sur le renforcement de l'action immunisante des toxines et antitoxines » (*Ac. des Sc.*, 6 mai 1935).

Ramon. — « De l'effet favorisant de certaines substances lipoïdiques sur l'action immunisante des antigènes » (*Echos de la Médecine*, 15 oct. 1935).

Rosenkrantz (C.). — « Transmission des anticorps tuberculeux » (*C. R. Soc. Biol.*, 22 juill. 1911).

Schenk. — *Fol. Serol.*, 1909.

Salazar de Souza. — « L'immunisation contre la rougeole par le sang du placenta » (*Arch. de Méd. des enfants*, t. 35, p. 633-644, nov. 1932).

— « L'immunisation contre la rougeole par le sang du placenta » (*Arch. de Méd. des enfants*, t. 39, pp. 282-295, mai 1936).

Santomauro. — « Sul potere battericida del sangue in toto nel campo ostetrico » (*Chir. Ost.*, 36, 405-411, juill. 1934).

— « Sul potere battericida del sangue in campo ostetrico, sangue fetale, sangue retro-placentaire » (*Chir. Ost.*, 37, 198-204, avril 1935).

Toomey et August. — « Bleaching phenomenon of Scarlet Fever by placental serum » (*Amer. Journ. Dis. Child*, XXVIII, 935, 1923).

Tzanck. — *Transfusion* (Masson, 1936, Paris).

Von Kruger. — « Aenderung des Resistentz des Hœmoglobins im Säuglingsalter » (*Zlschr. f. exp. Med.*, 1926, 53, 233).

Wulf. — « Recherches sur les substances bactéricides du sérum humain, particulièrement pendant la fièvre » (*Mém. de la Soc. de Biol.*, p. 424, 119, 1935).

Wright (Sir A. E.). — « On a method of meanning the bactericidal power of the blood » (*Lancet*, 1er déc. 1900, p. 1556).

— « A further note on the technique of the quantitative estimation of the bactericidal power of the blood, and sucidentally on the possible application of such estimations to the standardisation of bacterial vaccins » (*Lancet*, 1901, p. 1533).

— « On the quantitative estimation of the P. H. B. » (*Lancet*, 2 mars 1901, p. 609).

— « Blood changer after antityphoid inoculation » (*Lancet*, 14 sept. 1901).

Wright and Douglas. — « On the opsonin » (*Proceeding of the Royal Society*, vol. LXII, 1903, p. 357).

Wright. — *Ibid.* (*Proceeding of the Royal Society*, vol. LXXIII, 1904, p. 357). — « Demonstration of a method for testing the tryptic activity of leucocytes and the anti-tryptic power of the serum, and a method for measuring that tryptic power for clinical uses : 169, method of testing blood and urine, physiological and pathological observations on : 1483 » (*Lancet*, vol. I, 1907). — « Principles of vaccine-therapy : 423, 465, 493, 799, therapeutic immunisation : 1217, vaccine treatment of streptococcic septicœmia » (*Lancet*, vol. II, 1907). — « Discussion on statistical view of opsonic index : 615, resuscitation experiment quoted : 895, Studies on immunisation and their application to the diagnosis and treatment of bacterical infections : 1057 » *Lancet*, vol. I, 1909). — « Theory of opsonics : 1738 » (*Lancet*, vol. I, 1910). — « Introductory address on vaccine therapy : its administration, value and limitation, delivered before the Royal Society of Medecine : 863, 885 » (*Lancet*, vol. II, 1910). — « Analysis of opsonic index : 158 » (*Lancet*, vol. 1, 1913). — « Observations on prophylactic inoculation against pneumococcus infections, and on the results, which have been achieved by it » (*Lancet*, vol. I, 1914). — « Wound infections, an address delivered before the Royal Society of Medecine : 737, 787, 843, 897 » (*Lancet*, vol. I, 1915). — « Wound infections. Some new methods for the study of various factors which come into consideration in their treatment (review) : 821, 957, 1009, 1063 » (*Lancet*, vol. II, 1915). — « A lecture on the condition which govern the growth of the bacilleis of gas gangrene in artificial culture media in the blood fluids in vitro, and in the dead and living organism » (*Lancet*, 6 janv. 1917). — « Immunisation therapeutique et plaies de guerre » (*Arch. de Méd. et de Pharm. mil.*, janv. 1919, p. 298). — « Nouveaux principes d'immunisation appliqués à la thérapeutique vaccinante » (*Annales de l'Inst. Pasteur*, 37e année, n° 2, fév. 1923, p. 107). — « New methods for the study of pathology and treatment of tuberculous disease : 218 » (*Lancet*, vol. I, 1924).

Imp. Bière, 18, rue du Peugue, Bordeaux (France). — 1938.